

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 6 月 10 日 (10.06.2004)

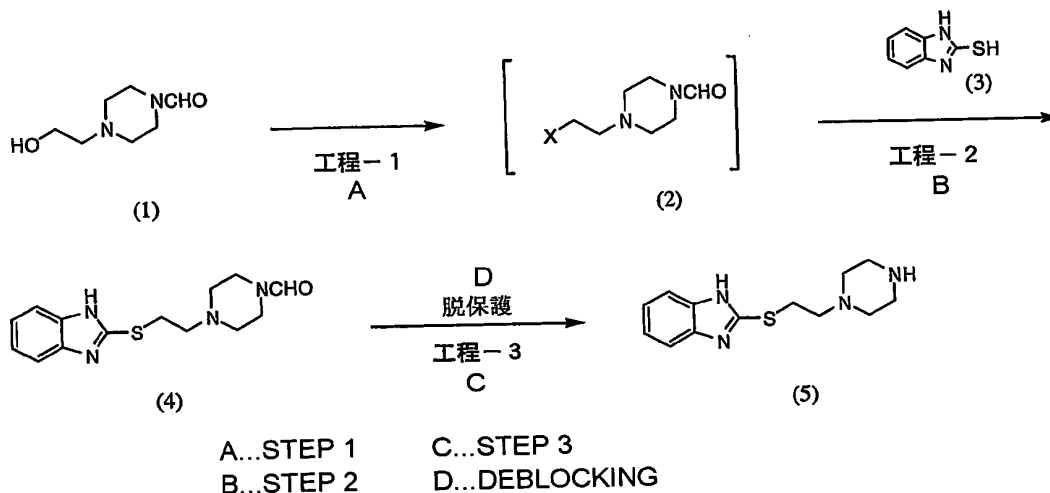
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/048342 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 235/28, 295/18 (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号 共同ビル Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015154
- (22) 国際出願日: 2003 年 11 月 27 日 (27.11.2003) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2002-346114  
2002 年 11 月 28 日 (28.11.2002) JP (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, RU, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒460-8625 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 渋谷 公幸 (SHIBUYA, Kimiyuki) [JP/JP]; 〒359-1142 埼玉県所沢市大字上新井 7 2 9-1-4 0 3 Saitama (JP). 佐藤 幸広 (SATO, Yukihiro) [JP/JP]; 〒177-0035 東京都練馬区南田中 1-2 0-1 0-4 0 3 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF 1-[2-(BENZIMIDAZOL-2-YL- THIO)ETHYL]PIPERAZINE OR SALTS THEREOF

(54) 発明の名称: 1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル]ピペラジン又はその塩の製造法



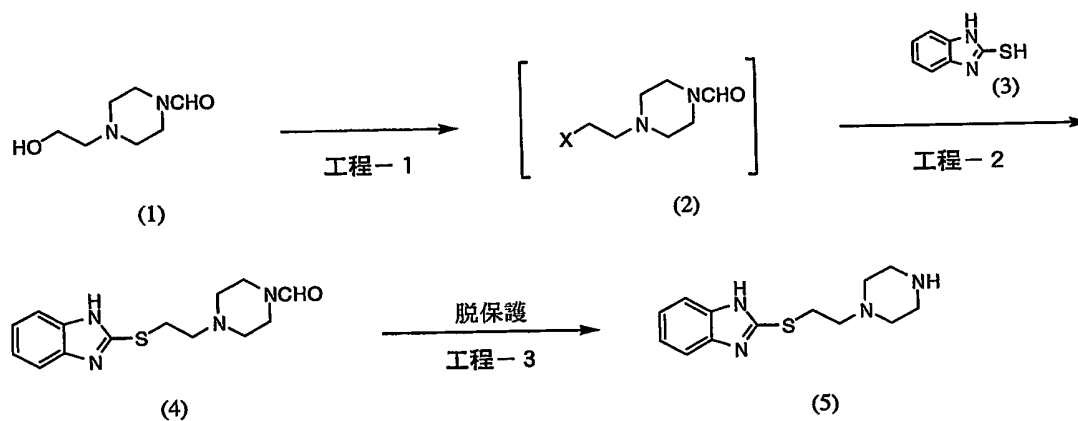
(57) Abstract: A process of producing 1-[2-(benzimidazol-2-ylthio)- ethyl]piperazine (5) or salts thereof according to the reaction scheme (I): The process makes it possible to produce efficiently 1-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazine serving as an intermediate in the production of cyclic diamines useful as ACAT inhibitor, or salts thereof.

(続葉有)



## (57) 要約:

本発明は、次の反応式に従い、1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン又はその塩(5)を製造する方法に関する。



本発明によれば、ACAT阻害剤として有用な環状ジアミン化合物の製造中間体である1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン又はその塩を効率的に製造できる。

## 明 細 書

1 - [2 - (ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン又はその塩の製造法

## 技術分野

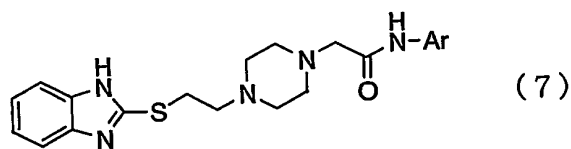
本発明は、ACAT阻害剤の製造中間体である1 - [2 - (ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン又はその塩の製造法に関する。

## 背景技術

アシル コエンザイム A コレステロール アシルトランスフェラーゼ (ACAT) はコレステロールからコレステロールエステルへの合成を触媒する酵素であり、コレステロールの代謝と消化管での吸収に重要な役割を果たすものである。

近年、小腸や肝臓に存在する当該ACATの活性を阻害することにより血中コレステロールの上昇を有効に抑制できることが明らかにされ、これまでに多くのACAT阻害剤に関する研究が進められている。

一方、本発明者らは血管壁に存在するACATに着目し、これを選択的に阻害する物質について研究を進めた結果、環状ジアミン構造を有するアゾール系化合物、中でも下記式(7)：

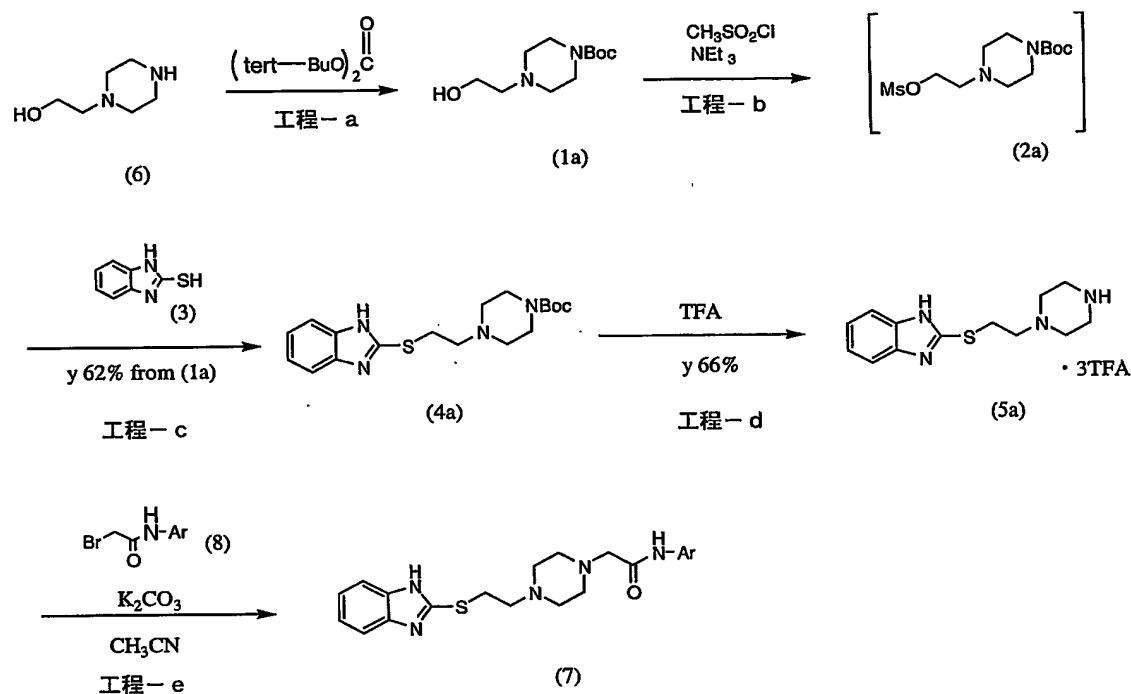


[式中、Arは置換基を有していてもよいアリール基又はヘテロアリール基を示す]

で表される環状ジアミン化合物又はその塩が、副作用が少なく、水溶性に富み且

つ経口吸収性に優れ、高脂血症及び動脈硬化治療薬として有用であることを見出し、先に国際出願した（国際公開第98/54153号パンフレット）。

この出願において、当該化合物（7）は、次の反応式に示す方法で製造できることが示されている。



これによると、化合物（7）は、1-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン（6）を出発原料とし、下記の5工程で製造されている。

すなわち、1-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン（6）のアミノ基をtert-ブトキシカルボニル（Boc）基で保護して、1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン（1a）を得（工程-a）、このものの水酸基をメタンスルホニル化して（2a）とし（工程-b）、続いて塩基の存在下、2-メルカプトベンズイミダゾール（3）と反応させて1-[2-（ベンズイミダゾール-2-イルチオ）エチル]-4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン（4a）を得る（工程-c）。次いで、トリフルオロ酢酸を用いてBoc基を脱保護し、1-[2-（ベンズイミダゾール-2-イルチオ）エチル]ピペラジン・3トリフルオロ酢酸（5a）を得（工程-d）、次い

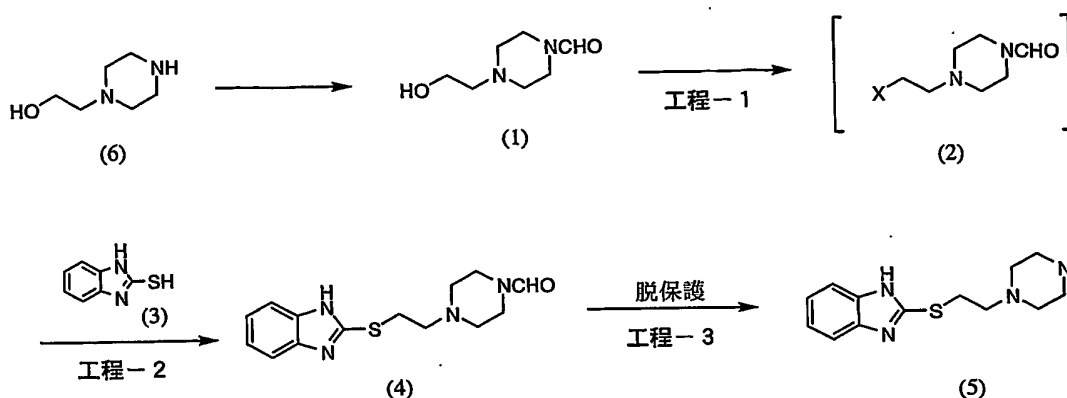
で、塩基の存在下、化合物（5 a）にブロム体（8）を反応し、化合物（7）又はその塩を得ている（工程－e）。

しかしながら、この製造法においては、1）アミノ基の保護に用いる試薬・重炭酸ジ－tert－ブチルが高価である、2）工程－aにおいて、目的化合物（1 a）は簡便な精製法である蒸留精製が困難である、3）蒸留精製が困難なため、工程－bで求められる無水性の高い状態の化合物（1 a）を得ることは容易ではない、4）工程－cにおいて、原料のメシル体（2 a）の安定性が悪く、大量スケールでの合成の際に、少量スケールの合成における収率の再現が難しい、5）工程－dにおいて、脱保護反応の収率が十分なものではない等の問題があった。

#### 発明の開示

本発明は、環状ジアミン化合物（7）又はその塩の製造中間体である1－[2－（ベンズイミダゾール－2－イルチオ）エチル]ピペラジン又はその塩（5）の工業的に有利な製造法を提供することを目的とする。

本発明者らは、斯かる実情に鑑み、鋭意研究を行った結果、下記合成スキームに示すように、1－ホルミル－4－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジン（1）の水酸基をベンズイミダール－2－イルチオ基に変換し、次いでホルミル基を脱保護することにより、アミノ保護基としてBocを用いた場合に比べて、簡便な精製で高収率且つ高純度で1－[2－（ベンズイミダゾール－2－イルチオ）エチル]ピペラジン又はその塩（5）が製造できることを見出し、本発明を完成した。



すなわち本発明は、式(1)で表される1-ホルミル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの水酸基を脱離基に変換して式(2)で表される化合物とし、これに塩基存在下、2-メルカプトベンズイミダゾール(3)を反応させて式(4)で表される1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]-4-ホルミルピペラジンとし、次いでホルミル基を脱離することを特徴とする式(5)で表される1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン又はその塩の製造法を提供するものである。

本発明の製造法によれば、効率的に1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン又はその塩(5)を製造することができ、ひいては医薬として有用な環状ジアミン化合物(7)又はその塩を従来法に比べて工業的に安定した収率で製造することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物(2)において、「X」で示される脱離基としては、スルホニルオキシ基又はハロゲン原子等の容易に置換できる基を意味し、例えばメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、クロロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシ基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子が挙げられ、特にメタンスルホニルオキシ基が好ましい。

また、本発明の化合物（５）は酸付加塩を形成することができるが、斯かる塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

また、化合物（５）は非溶媒和型のみならず、製造時、精製時に用いた溶媒、例えば水、アルコール等が付加した水和物又は溶媒和物を含むものである。

#### 工程－１

化合物（１）の水酸基を脱離基に変換する方法としては、例えば水酸基をスルホニル化する方法やハロゲン原子に変換する方法が挙げられる。

スルホニル化は、通常、塩基存在下、化合物（１）とスルホン酸塩化物又はスルホン酸無水物とを溶媒中、０℃～室温で反応させればよい。

スルホン酸塩化物又はスルホン酸無水物のスルホン酸としては、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸等のアルキルスルホン酸又はベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のアリールスルホン酸が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等を使用することができ、溶媒は、クロロホルム、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド等を用いることができる。

また、水酸基のハロゲン原子への変換は、例えばオキシ塩化リン、五塩化リン、二塩化トリフェニルホスフィン、二臭化トリフェニルホスフィン、二塩化トリフェニルホスファイト、二臭化トリフェニルホスファイト、三臭化リン、塩化チオニル、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素、トリフェニルホスフィンと四臭化炭素、塩化メタンスルホニルと4-ジメチルアミノピリジン等の塩素化剤又は臭素化剤を用いて、無溶媒又はジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ピリジン、テトラヒドロフラン等の溶媒中で０～１２０℃で行うのが好ましい。

#### 工程－２

化合物(2)と2-メルカプトベンズイミダゾール(3)との反応は、溶媒中、塩基及び触媒の存在下又は非存在下で行うことができる。

溶媒は、特に制限はないが、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン、アセトニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属類等の無機塩基、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基を使用することができる。

触媒としては、18-クラウン-6等のクラウンエーテル、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムヨージド、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェイト、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド等の4級アンモニウム塩が挙げられ、中でも18-クラウン-6を用いるのが好ましい。

反応は、一般には0～120℃、好ましくは20～100℃で、1～12時間、好ましくは1～3時間反応させることにより行えばよい。

目的化合物(4)は結晶性が良く、結晶化により容易に精製ができる。また、本反応は工業スケールで行なっても、少量スケールの反応が反映され、高収率、高純度で目的化合物を得ることができる。

### 工程-3

斯くして得られる化合物(4)のホルミル基を脱離することにより、1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン(化合物(5))又はその塩を得ることができる。

ホルミル基の脱離は、溶媒中、化合物(4)に酸を加え、0℃～100℃で反応するのがよい。溶媒には、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール



ル等のアルール系溶媒、ベンゼン、トルエン、酢酸エチル等、或はそれらの含水溶媒を用いればよく、酸としては、塩酸、硫酸等が使用できる。

斯くして得られた化合物(5)又はその塩に、特許文献1に記載の方法と同様にして、塩基の存在下、ブロム体(8)をアミノ基に導入することにより、環状ジアミン化合物(7)又はその塩を効率よく製造することができる。

本発明製造法の出発物質である1-ホルミル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(1)は、例えばギ酸メチルを用いた公知の方法(Arzneim. Forsch 12, 937-941(1962))により、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(6)のアミノ基をホルミル化することにより容易に得ることができる。すなわち、化合物(6)にギ酸メチルを加えて、室温～還流温度で、1～48時間反応させることにより行えばよい。当該反応を用いれば、蒸留精製にて容易に高収率、高純度で化合物(1)を得ることができる。またギ酸メチルは安価であり入手しやすいという利点もある。

また、化合物(1)は、1-ホルミルピペラジンとエチレンオキシドとの反応、塩基存在下、1-ホルミルピペラジンとエチレンハロヒドリン又はその水酸基保護体との反応(保護体の場合は保護基の脱離反応を合せて行う)等によっても合成が可能である。

## 実施例

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

実施例1 1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]-4-ホルミルピペラジンの製造

1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンから文献(Arzneim. Forsch 12, 937-941(1962))に記載の方法に従って合成した1-ホルミル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(1.70 kg)のジメチルホルムアミド(DMF)(11 kg)溶液にトリエチルアミン(1.52 kg)、4-ジメチルアミノピリジン(0.13 kg)を溶解

し、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (1.54 kg) を50分間で滴下し、氷冷下25分間攪拌した。反応終結後、不溶物を濾去し、DMF (1.6 kg×2) で洗浄した。濾液及び洗液を、DMF (1.63 kg)、2-メルカプトベンズイミダゾール (1.61 kg)、炭酸カリウム (1.63 kg) 及び18-クラウン-6 (0.28 kg) の混合溶液に80℃で加え、80℃で1.5時間攪拌した。反応液に水を加えた後減圧濃縮し、クロロホルム (13 kg×3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をメタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化し、1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]-4-ホルミルピペラジン 1.92 kg (収率 62%) を無色結晶性粉末として得た。さらに同様な操作を行い、結晶化母液から1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]-4-ホルミルピペラジン 367 g (収率 11.8%) を得た。全収量 2.28 kg (収率 74%)

融点: 146-148℃

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3440, 3049, 1619, 1441, 742.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.62 (4H, dt,  $J = 10.5, 5.3 \text{ Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ ), 3.37 (2H, t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ ), 3.46 (2H, t,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ ), 3.65 (2H, t,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J = 7.3, 3.0 \text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J = 7.3, 3.0 \text{ Hz}$ ), 7.41 - 7.58 (2H, m), 8.06 (1H, s).

MS ( $m/z$ ): 290 ( $M^+$ , 3.2), 140 (100).

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$  として

計算値: C, 57.91; H, 6.25; N, 19.29; S, 11.04.

実測値: C, 57.78; H, 6.30; N, 19.12; S, 11.15.

実施例2 1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・3塩酸塩の合成

1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]-4-ホルミルピペラジン (1.92 kg) をメタノール (4.5 kg) に懸濁し、12N塩酸 (2.9 kg) を加え、40

℃で3時間攪拌した。反応液に、クロロホルム (17 kg) を加え、析出した結晶を濾取した。結晶をクロロホルムで洗浄し、1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]ピペラジン・3塩酸塩 2.38 kg (収率 97%) を無色結晶性粉末として得た。

融点: 241-246℃

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3374, 2938, 2647, 1630, 1522.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 3.37 - 3.50 (4H, m), 3.43 - 3.57 (4H, m), 3.54 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.81 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 7.31 (2H, dd,  $J = 5.9, 3.3$  Hz), 7.59 (2H, dd,  $J = 5.9, 3.3$  Hz), 9.73 (2H, br s).

MS ( $m/z$ ): 262 ( $\text{M}^+ - 3\text{HCl}$ , 3.1), 140 (100).

元素分析:  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S} \cdot 3\text{HCl}$  として

計算値: C, 42.00; H, 5.69; N, 15.07.

実測値: C, 41.87; H, 5.62; N, 14.98.

比較例 1 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (1a) の製造

米国特許第4,247,549号明細書に記載の方法に従って合成した。

比較例 2 1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン (4a) の製造

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (2.00 g, 8.54 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (30 mL) 溶液に、氷冷攪拌下、トリエチルアミン (1.04 g, 10.3 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (104 mg, 0.854 mmol) を溶解し、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル (1.37 g, 12.0 mmol) を5分間で滴下し、氷冷下 1 時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾去し、不溶物をTHF (10 mL $\times$ 2) で洗浄した。濾液及び洗液を合わせ、ほぼ溶媒がなくなる直前まで減圧濃縮し、DMF (20 mL) で希釈した。この溶液に2-メルカプトベンズイミダゾール (1.41 g, 9.39 mmol)、炭酸カリウム (1.77 g, 12.8 mmol)、

18-クラウン-6 (226 mg, 0.854 mmol) を加え、80 °C で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣を酢酸エチル (10 mL) と水 (50 mL) で希釈分配した。水層を酢酸エチルでさらに抽出 (10 mL×2) し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アンモニア飽和メタノール=40/1) を用い精製し、1- [2- (ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] -4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 2.02 g (64 %) を無色粉末状結晶として得た。

融点: 175-176 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 1695, 1619, 1591, 1517.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.64 (4H, t,  $J = 5.0$  Hz), 2.96 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.26 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.61 (4H, t,  $J = 5.0$  Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.40-7.65 (2H, m).

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として

計算値: C, 59.64; H, 7.23; N, 15.46.

実測値: C, 59.63; H, 7.22; N, 15.30.

比較例3 1- [2- (ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン・3トリフルオロ酢酸塩 (5 a) の製造

1- [2- (ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] -4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン (13.83 g, 38.15 mmol) を氷冷下、トリフルオロ酢酸 (75 mL) に溶解し、同温で30分間攪拌後、室温に昇温し、さらに40分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた結晶をメタノール-ジエチルエーテルより再結晶し、1- [2- (ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン・3トリフルオロ酢酸塩 15.24 g (66%) を淡黄色粉末状結晶として得た。

融点: 146-148 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3572, 3512, 1675, 1619, 1536, 1189, 1132.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.05-3.11 (4H, m), 3.15 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.19-3.27 (4H, m), 3.55 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 8.75-9.10 (2H, m).

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_9\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ として

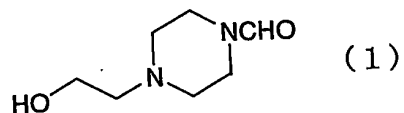
計算値: C, 37.75; H, 3.50; N, 9.27.

実測値: C, 37.56; H, 3.67; N, 9.20.

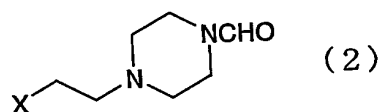
以上より、1-ホルミル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンを用いる本発明製造法は、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンを用いる従来の製造法と比べ、収率の向上(工程-2及び3)及び精製法の簡便化(工程-2)が図れた。また、従来法ではスケールアップした場合に収率の低下が見られたが(化合物(1a)を2g用いた時の化合物(4a)の収率は64%であるのに対し、化合物(1a)を50g用いた場合の化合物(4a)の収率は26%であった)、本発明製造法ではそのようなことはなく、工業的スケールにおいても少量スケールと同様な結果が得られた。

## 請求の範囲

1. 次式 (1) :

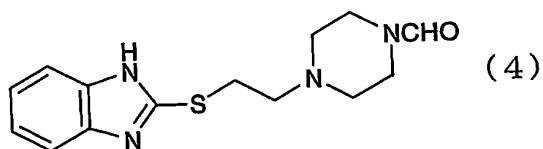


で表される 1-ホルミル-4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの水酸基を脱離基に変換して次式 (2) :

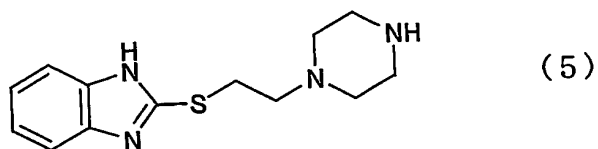


〔式中、Xは脱離基を示す〕

で表される化合物とし、これに 2-メルカプトベンズイミダゾール (3) を反応させて次式 (4) :

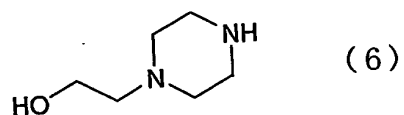


で表される 1-[2-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)エチル]-4-ホルミルピペラジンとし、次いでホルミル基を脱離することを特徴とする次式 (5) :

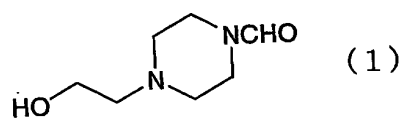


で表される 1- [2- (ベンズイミダゾール-2-イルチオ) エチル] ピペラジン  
ン又はその塩の製造法。

2. 次式 (6) :



で示される 1- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジンのアミノ基をホルミル化す  
ることにより次式 (1) :



で表される 1-ホルミル-4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンを得るもの  
である請求項 1 記載の製造法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/15154

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D235/28, C07D295/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D235/28, C07D295/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/54153 A1 (KOWA CO., LTD.), 03 December, 1998 (03.12.98), Full text; particularly, pages 21 to 23 & EP 987254 A1 & AU 9874512 B	1,2
A	EP 334818 A1 (DOMPE FARMACEUTICI SPA), 27 September, 1989 (27.09.89), Full text; particularly, page 2 & JP 1-283276 A & US 4983620 A	1,2
A	US 3585194 A (ROHM AND HAAS CO.), 15 June, 1971 (15.06.71), Column 5 (Family: none)	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 February, 2004 (26.02.04)

Date of mailing of the international search report  
09 March, 2004 (09.03.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15154

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 2209853 A1 (E.R. SQUIBB AND SONS INC.), 07 September, 1972 (07.09.72), Beispiel 20 & FR 2127896 A1	1,2
A	US 5068264 A (BAYER AG.), 26 November, 1991 (26.11.91), Column 22 & EP 394792 A1 & JP 3-2175 A	1,2
P,X	WO 03/057675 A1 (KOWA CO., LTD.), 17 July, 2003 (17.07.03), Full text; particularly, pages 2 to 4 (Family: none)	1,2

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D 235/28, C07D 295/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D 235/28, C07D 295/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 98/54153 A1 (KOWA COMPANY LTD) 1998.12.03 文献全体、特に第21-23頁 & EP 987254 A1 & AU 9874512 B	1, 2
A	EP 334818 A1 (DOMPE FARMACEUTICI SPA) 1989.09.27 文献全体、特に第2頁 & JP 1-283276 A & US 4983620 A	1, 2
A	US 3585194 A (ROHM AND HAAS CO) 1971.06.15 column 5 (ファミリーなし)	1, 2

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.02.2004

国際調査報告の発送日

09.3.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保元浩

4C

3336

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	DE 2209853 A1 (E. R. SQUIBB AND SONS INC) 1972.09.07 Beispie 1 20 & FR 2127896 A1	1, 2
A	US 5068264 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 1991.11.26 column 22 & EP 394792 A1 & JP 3-2175 A	1, 2
P X	WO 03/057675 A1 (KOWA COMPANY LTD) 2003.07.17 文献全体、特に 第2-4頁 (ファミリーなし)	1, 2